



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0036791  
(43) 공개일자 2018년04월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 209/48* (2006.01) *A61K 31/4035* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 209/48* (2013.01)  
*A61K 31/4035* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7008651
- (22) 출원일자(국제) 2016년08월25일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년03월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/SG2016/050413
- (87) 국제공개번호 WO 2017/039537  
국제공개일자 2017년03월09일
- (30) 우선권주장  
62/211,280 2015년08월28일 미국(US)  
62/279,147 2016년01월15일 미국(US)

- (71) 출원인  
시노팜 타이완 리미티드  
대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스  
파크 난-케 8번 로드 넘버 1
- (72) 발명자  
꽝, 시아오-핑  
대만 71072 타이난 시티 용강 디스트릭트 산춘 2  
스트리트 넘버 52  
로, 웨이-수오  
대만 709 타이난 시티 아난 디스트릭트 안총  
로드 섹션 4 라인 290 넘버 118  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인 남앤드남

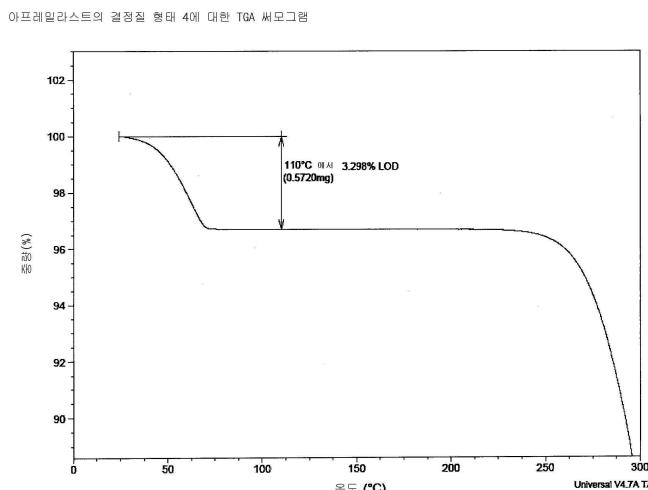
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 아프레밀라스트의 신규 형태 및 이를 제조하는 방법

### (57) 요 약

본 발명은 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물, 아프레밀라스트 수화물, 및 아프레밀라스트 무수화물의 신규 결정질 형태 및 아프레밀라스트의 비정질 형태, 및 이를 형태를 제조하는 방법을 제공한다.

### 대 표 도



(52) CPC특허분류

C07B 2200/13 (2013.01)

Y10S 514/863 (2013.01)

Y10S 514/925 (2013.01)

(72) 발명자

왕, 관순

대만 709 타이난 시티 아난 디스트릭트 하이디안  
로드 섹션 4 라인 55 넘버 51

린, 유성

대만 806 가오슝 시티 첸전 디스트릭트 강산 이스  
트 스트리트 넘버 43

후, 쟽-쳉

대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스 파  
크 난-케 8 로드 넘버 1

후양, 유안창

대만 74144 타이난 산-화 서던 타이완 사이언스 파  
크 난-케 8 로드 넘버 1

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

아프레밀라스트(apremilast)를 제조하는 방법으로서, 상기 방법이

b) (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 및 3-아세트아미도프탈산 무수물을 틀루엔 및 아세트산 중에서 승온에서 접촉시켜 혼합물을 형성시키는 단계; 및

c) 단계 a)의 혼합물로부터 아프레밀라스트를 분리시키는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 승온이 80-100°C인 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 승온이 약 90°C인 방법.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 아프레밀라스트가 아프레밀라스트 헤미톨루엔(hemitoluene) 용매화물로서 분리되는 방법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 분리가 단계 a)의 혼합물을 여과하는 것을 포함하는 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 틀루엔 및 아세트산이 15/1 내지 5/1(v/v)의 비로 존재하는 방법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 틀루엔 및 아세트산이 약 7.5/1(v/v)의 비로 존재하는 방법.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 아프레밀라스트가 >99.5% 순도 및 > 99.5% ee와 함께 >90% 수율로 분리되는 방법.

#### 청구항 9

아프레밀라스트의 비정질 형태(amorphous form).

#### 청구항 10

제9항의 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법으로서,

a) 아세토니트릴 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성하는 단계;

b) 용액 혼합물을 냉각시켜 슬러리를 얻는 단계;

c) 상기 슬러리로부터 고형물을 수거하고, 이어서 고형물을 60-100°C에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 11

제9항의 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법으로서,

a) 아프레밀라스트를 디메틸 설포사이드 중에 용해시켜 균질한 용액을 탈성하는 단계; 및

b) 단계 a)로부터의 용액을 물에 첨가하여 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 12**

다음의 피크 목록: 5.4, 7.4, 8.4, 9.8, 12.0, 14.0, 14.9, 16.3, 16.6, 16.9, 17.6, 18.8, 19.6, 20.9, 21.5, 22.3, 22.8, 23.9, 24.4, 25.2, 25.5, 27.2 및  $28.8 \pm 0.2$  도 2-제타( $2\theta$ )로부터 선택된 적어도 7개의 피크를 갖는 분말 X-선 회절("XRPD") 패턴에 의해 특징되는, 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(crystalline form)(형태 4).

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 피크 목록으로부터 선택된 적어도 11개의 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는, 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4).

**청구항 14**

제12항에 있어서, 실질적으로 도 9에 제시되는 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는, 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4).

**청구항 15**

제12항에 있어서, 다른 아프레밀라스트 결정질 또는 비정질 형태를 실질적으로 함유하지 않는, 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4).

**청구항 16**

제12항의 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4)를 제조하는 방법으로서,

- a) 아세톤 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성시키는 단계;
- b) 균질한 용액을 0-10°C에서 물과 배합하여 혼탁액을 형성시키는 단계;
- c) 혼탁액을 여과하여 필터 케이크(filter cake)를 얻는 단계;
- d) 필터 케이크를 0-30°C에서 MeOH/H<sub>2</sub>O 공동-용액에 첨가하여 제2 혼탁액을 형성시키는 단계;
- e) 제2 혼탁액을 0-30°C에서 5시간 이상 교반하는 단계; 및
- f) 제2 혼탁액을 여과하여 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 얻는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 단계 f)가

- f-i) 단계 e)의 제2 혼탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- f-ii) 습윤 케이크를 건조시켜 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 생성하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 20 내지 70°C의 범위인 방법.

**청구항 19**

제16항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 45 내지 65°C의 범위인 방법.

**청구항 20**

제16항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 55°C인 방법.

**청구항 21**

제16항에 있어서, 단계 b)의 혼탁액이 아세톤/물을 약 1/3 내지 1/12(v/v)의 비로 포함하는 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 단계 b)의 혼탁액이 아세톤/물을 약 1/5(v/v)의 비로 포함하는 방법.

#### 청구항 23

제16항에 있어서, 단계 c) 전에, 혼탁액이 20 내지 30°C의 온도로 가온되고, 약 7-24 시간 동안 교반되는 방법.

#### 청구항 24

제23항에 있어서, 단계 c) 전에, 혼탁액이 약 25°C의 온도로 가온되고, 약 10-16 시간 동안 교반되는 방법.

#### 청구항 25

제17항에 있어서, 건조가 약 25°C의 온도에서 수행되는 방법.

#### 청구항 26

아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법으로서,

- a) 용매 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성시키는 단계;
- b) 균질한 용액을 안티솔벤트(antisolvent)와 배합하여 혼탁액을 형성시키는 단계;
- c) 혼탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- d) 습윤 케이크를 20 내지 60°C에서 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함하는 방법.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, a-i) 균질한 용액을 여과하는 단계를 추가로 포함하고, 단계 a-i)는 단계 b) 전에 일어나는 방법.

#### 청구항 28

제26항에 있어서, 단계 a)에서의 용매가 아세톤, DMSO 또는 이들의 혼합물인 방법.

#### 청구항 29

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 10 내지 70°C의 범위인 방법.

#### 청구항 30

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 15 내지 65°C의 범위인 방법.

#### 청구항 31

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 20 내지 25°C의 범위인 방법.

#### 청구항 32

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 50 내지 55°C의 범위인 방법.

#### 청구항 33

제26항에 있어서, 단계 a)의 가열 온도가 약 55°C인 방법.

#### 청구항 34

제26항에 있어서, 안티솔벤트가 물인 방법.

#### 청구항 35

제26항에 있어서, 단계(b)가 -5 내지 30°C에서 수행되는 방법.

#### 청구항 36

제35항에 있어서, 단계(b)가 0 내지 10°C에서 수행되는 방법.

### 청구항 37

제35항에 있어서, 단계(b)가 20 내지 25°C에서 수행되는 방법.

### 청구항 38

제26항에 있어서, 단계(b)의 혼탁액의 용매/안티솔벤트(v/v)의 비가 약 1/7-1/14인 방법.

### 청구항 39

제26항에 있어서, 비가 약 1/9인 방법.

### 청구항 40

제26항에 있어서, 비가 약 2/23인 방법.

### 청구항 41

제26항에 있어서, 단계(c)가 0 내지 10°C에서 수행되는 방법.

### 청구항 42

제26항에 있어서, 단계(c)가 20-25°C에서 수행되는 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 8월 28일자 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/211,280 및 2016년 1월 15일자 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/279,147를 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권의 이익을 주장하며, 각각의 개시 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 연방 후원 연구 및 개발 하에 만들어진 발명에 대한 권리에 관한 진술

[0004] 해당 사항 없음

[0005] "서열 목록", 표 또는 컴팩트 디스크에 등록된 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 참조

[0006] 해당 사항 없음

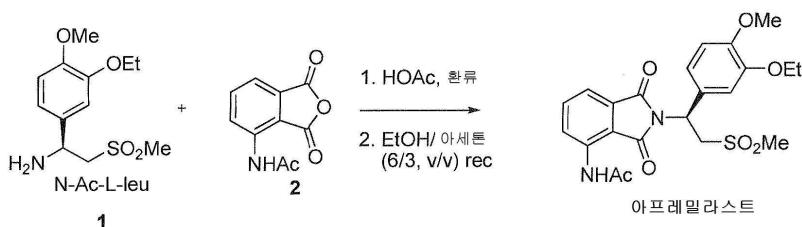
## 배경 기술

[0007] 발명의 배경

[0008] 아프레밀라스트(apremilast)는 (1) 활성 건성성 관절염(psoriatic arthritis)이 있는 성인 환자, 및 (2) 광선 요법 또는 전신 요법의 후보자인 중증도 이상의 플라크 건선이 있는 환자의 치료를 위해 처방되는 포스포디에스테라제 4(PDE4) 억제제이다.

[0009] 미국 특허 제6,962,940 B2호에서, Muller 등은 아프레밀라스트가 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 N-Ac-L-류신 염 1을 환류 온도(~118°C)에서 밤새 HOAc (아세트산) 중에서 3-아세트아미도프탈산 무수물 2와 함께 가열함으로써 생성되었음을 개시하였다(반응식 1).

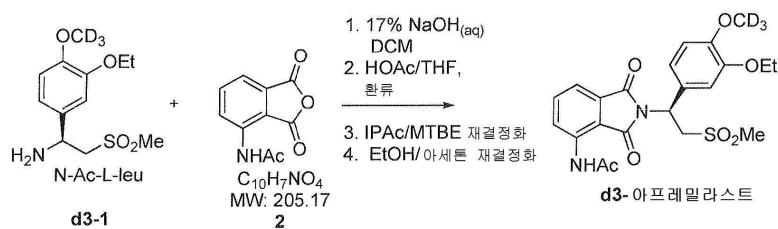
[0010] 반응식 1: 아프레밀라스트의 제조(미국 특허 제6,962,940 B2호)



[0011]

[0012] HOAc의 대부분을 감압 하에서 증류에 의해 제거하고, EtOAc를 농축물에 첨가하여 균질한 용액을 얻었다. 용액을 연속해서 H<sub>2</sub>O(2회), 포화 NaHCO<sub>3</sub>(aq)(2회), 포화 NaCl(aq)(2회)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고, EtOAc의 대부분을 증류에 의해 제거하여 미정제 아프레밀라스트를 얻었다. 아세톤/EtOH의 혼합물로부터 재결정화 후, 정제된 아프레밀라스트를 98% ee와 함께 75% 수율로 얻었다. 형성된 아프레밀라스트에 대한 순도 및 다형체(polymorph)에 대한 정보는 보고되지 않았다.

[0013] 밀접하게 관련된 예는 d<sub>3</sub>-(S)-아미노설폰 N-Ac-L-류신 염 d<sub>3</sub>-1이 먼저 중화되어 추가의 정제 없이 이의 상응하는 d<sub>3</sub>-(S)-아미노설폰을 얻는 US 20140081032 A1에 개시되어 있다. d<sub>3</sub>-(S)-아미노설폰은 아프레밀라스트 형성에 직접 사용되었다(반응식 2).

[0014] 반응식 2: U2014081032A1에서의 d<sub>3</sub>-아프레밀라스트의 제조

[0015]

[0016] d<sub>3</sub>-(S)-아미노설폰 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 2를 함유하는 혼합물을 24시간 동안 환류 온도(~70°C)로 HOAc/THF의 혼합물 중에서 가열하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 THF 및 IPAc로 희석하였다. 형성되는 혼합물을 순차적으로 10% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(aq)(3회) 및 H<sub>2</sub>O(3회)로 세척하였다. 세척된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 미정제 d<sub>3</sub>-아프레밀라스트를 얻었다. IPAc/MTBE의 혼합물 및 아세톤/EtOH의 혼합물로부터의 연속 재결정화 후, 정제된 d<sub>3</sub>-아프레밀라스트를 99.9% 순도 및 99.0% ee와 함께 79% 수율로 얻었다. 형성되는 아프레밀라스트의 다형체에 관한 정보는 입수할 수 없었다.

[0017] 미국 특허 제7,893,101호 B2 및 제8,093,283호 B2에서, Celgene Corporation은 형태 A, B, C, D, E, F 및 G를 포함하는, 수개의 아프레밀라스트의 다형체를 개시하였다.

### 발명의 내용

[0018] 발명의 요약

[0019] 본 발명은 아프레밀라스트의 제조 방법, 뿐만 아니라 아프레밀라스트 헤미톨루엔(hemitoluene) 용매화물, 무수화물 및 수화물의 신규 결정질 형태(crystalline form)를 제공한다. 아프레밀라스트의 비정질 형태가 또한 제공된다. 또한, 이들 결정질 및 비정질 형태(amorphous form)의 제조 방법이 제공된다. 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물, 무수화물, 및 수화물의 결정질 형태는 형태 I 및 II, 형태 3 및 형태 4로서 표시된다.

[0020] 상기 언급된 비정질 및 결정질 형태는 XRPD(X-선 분말 회절) 분석, TGA(열중량 분석) 분석 및 DSC(시차 주사 열량측정법) 분석에 의해 특징되었다.

[0021] 당업계에서 개시되어 있는 제조 방법과 비교하여, 본 개시의 반응은 보다 저온(118°C에 비교하여 90°C)에서

HOAc/톨루엔 중에서 수행되고, 미정제 아프레밀라스트가 어떠한 용매 교체 및 수성 후처리 없이 냉각 동안에 침전된다. 즉, 보다 낮은 반응 온도가 사용되고, 지루한 용매 교체 및 수성 후처리가 요구되지 않는다. 침전으로부터 직접 수득된 아프레밀라스트는 아프레밀라스트 헤미톨루엔의 결정질 형태(형태 I)이다.

[0022] US8093293에 개시되어 있는 형태 F와 비교하여, 본 개시의 형태 3 및 형태 4는 제조되는 공정 시간이 적게 들고, 40°C/75% RH에서도 4주 동안 안정하다.

### 도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 X-선 분말 회절계에 의해 약 7.4, 9.0, 9.6, 11.2, 11.9, 13.1, 13.9, 15.3, 16.3, 17.7, 19.3, 20.2, 20.7, 21.3, 22.4, 23.4, 24.7, 25.4, 26.3, 27.5, 28.9, 29.8, 34.4, 34.6 및  $39.2 \pm 0.2$  도 2-쎄타에서 피크를 갖는 것으로 특징되는, 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물의 결정질 형태(형태 I)에 대한 XRPD 패턴을 제공한다.

도 2는 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물의 결정질 형태(형태 I)의 TGA 및 DSC 써모그램(thermogram)을 제공한다.

도 3은 X-선 분말 회절계에 의해 약 7.6, 9.1, 10.0, 11.3, 14.3, 15.5, 16.5, 17.9, 19.7, 20.5, 21.5, 22.8, 23.7, 25.0, 25.8, 26.6, 27.8, 29.2 및  $30.2 \pm 0.2$  도 2-쎄타에서 피크를 갖는 것으로 특징되는, 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)의 XRPD 패턴을 제공한다.

도 4는 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)의 TGA 및 DSC 써모그램을 제공한다.

도 5a - 5b는 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)의 동적 증기 흡착 플롯(Dynamic Vapor Sorption plot)을 제공한다.

도 6은 X-선 분말 회절계에 의해 약 10.7, 11.2, 11.5, 12.6, 13.1, 13.5, 13.8, 14.7, 16.2, 17.9, 18.7, 20.3, 20.7, 21.5, 22.0, 22.8, 23.5, 25.1, 25.4, 25.7, 26.6, 27.0, 27.5 및  $28.2 \pm 0.2$  도 2-쎄타에서 피크를 갖는 것으로 특징되는, 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 3)의 XRPD 패턴을 제공한다.

도 7은 아프레밀라스트의 결정질 형태 3의 TGA 써모그램을 제공한다.

도 8은 아프레밀라스트의 결정질 형태 3의 DSC 써모그램을 제공한다.

도 9는 아프레밀라스트 수화물의 결정질 형태(형태 4)의 XRPD 패턴을 제공한다.

도 10은 아프레밀라스트의 결정질 형태 4의 TGA 써모그램을 제공한다.

도 11은 아프레밀라스트의 결정질 형태 4의 DSC 써모그램을 제공한다.

도 12은 아프레밀라스트의 결정질 형태 4의 DVS 등온선을 제공한다.

도 13은 아프레밀라스트의 비정질 형태의 XRPD 패턴을 제공한다.

도 14는 아프레밀라스트의 비정질 형태의 TGA 및 DSC 써모그램을 제공한다.

도 15는 아프레밀라스트의 비정질 형태의 DVS 등온선을 제공한다.

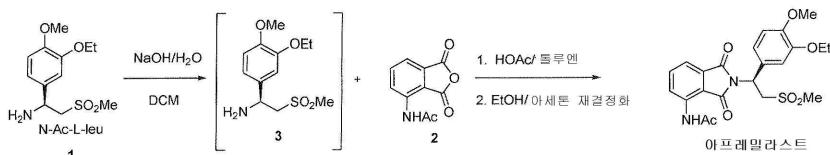
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### 발명의 상세한 설명

[0024] 이제 아프레밀라스트를 제조하는 간결한 방법이 반응식 3에서 보여지는 바와 같이 개발되었다. (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 3(> 99.9% ee) 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 2를 반응이 완료될 때 까지 승온에서 HOAc의 존재 하에 톨루엔 중에서 가열하였다.

[0026]

## 반응식 3: 아프레밀라스트 형태 I의 신규 제법



[0027]

[0028]

또한, 본원에는 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물, 수화물 및 무수화물의 결정질 형태 및 아프레밀라스트의 비정질 형태가 제공된다. 상기 언급된 결정질 형태 및 비정질 형태는 본원에서 기술되는 방법에 의해 생성될 수 있으며, 일부 구체예에서, 다른 결정질 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 용어 "실질적으로 함유하지 않는"은 10% 또는 그 미만의 또 다른 형태의, 바람직하게는 8%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 그 미만의 또 다른 형태의 양을 나타낸다.

[0029]

발명의 구체예

[0030]

아프레밀라스트의 제조

[0031]

일 양태에서, 본원에는 아프레밀라스트(실질적으로 상기 반응식 3에서 보여지는 바와 같은)를 제조하는 방법으로서, (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 3(> 99.9% ee) 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 2가 반응이 완료될 때까지 승온에서 HOAc의 존재 하에 톨루엔 중에서 가열되는 방법이 제공된다. 냉각 시, 아프레밀라스트는 혼합물로부터 여과에 의해 수거될 수 있다.

[0032]

더욱 구체적으로, 톨루엔 중의 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 3(> 99.9% ee)은 HOAc 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 2와 배합되고, 약 90°C에서 약 3시간 동안 가열되어 반응을 완료한다. 아프레밀라스트 고형물이 20-30°C로의 냉각으로 혼합물로부터 침전된다. 혼합물을 약 0-10°C로 추가로 냉각하고, 약 30분 내지 약 2시간 동안, 또는 약 1시간 동안 교반하여 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물을 제공한다. 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물 고형물은 바람직하게는 여과에 의해 수거되고, >99.5% 순도 및 >99.5% ee와 함께 >90% 수율로 수득될 수 있고, 일부 구체예에서, 99.94% 순도 및 >99.9% ee와 함께 91% 수율로 수득될 수 있다. 일부 구체예에서, 수득된 아프레밀라스트는 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물(형태 I)로서 분리된다.

[0033]

간결하게는, 아프레밀라스트를 제조하는 방법은

[0034]

a) 승온 하에 톨루엔 및 HOAc 중에서 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 및 3-아세트아미도프탈산 무수물을 접촉시켜 혼합물을 형성시키는 단계; 및

[0035]

a) 단계 a)의 혼합물로부터 아프레밀라스트를 분리시키는 단계를 포함한다.

[0036]

일부 구체예에서, 승온은 80-100°C이고, 다른 구체예에서, 승온은 약 90°C이다. 상기에서 언급한 바와 같이, 분리된 아프레밀라스트는 전형적으로 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물이다.

[0037]

일부 구체예에서, 단계 b)의 분리는 단계 a)의 혼합물을 여과하는 것을 포함한다.

[0038]

톨루엔 대 HOAc(v/v)의 비는 일반적으로 약 5/1 내지 약 15/1이고, 더욱 구체적으로 약 7.5/1(v/v)의 비가 사용될 수 있다.

[0039]

아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물의 결정질 형태(형태 I)

[0040]

또 다른 구체예에서, 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물의 결정질 형태(이후, 형태 I로서 언급됨)가 제공되고, 약 7.4, 9.0, 9.6, 11.2, 11.9, 13.1, 13.9, 15.3, 16.3, 17.7, 19.3, 20.2, 20.7, 21.3, 22.4, 23.4, 24.7, 25.4, 26.3, 27.5, 28.9, 29.8, 34.4, 34.6 및 39.2 ± 0.2 도 2-쎄타(2θ)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절("XRPD") 패턴에 의해 특징되었다. 또한, 형태 I은 실질적으로 도 1에 보이는 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다. 일부 구체예에서, 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물(형태 I)의 결정질 형태는 상기 제공되는 목록에서 적어도 5개의 피크, 적어도 7개의 피크, 적어도 9개의 피크, 또는 적어도 11개의 피크, 및 실질적으로 도 1에 제공된 바와 같은 피크 세기를 갖는 것에 의해 특징된다.

[0041]

형태 I은 열 중량 분석("TGA")에 의해 측정되는 경우, 230°C 이하의 온도에서 약 9%의 중량 순실에 의해 추가로 특징된다. TGA 추적이 도 2에서 보여진다.

- [0042] 형태 I은 100°C-190°C에 걸친 범위에서 흡열 이벤트(endothermic event)를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적이 도 2에서 보여진다.
- [0043] 형태 I를 제조하는 방법은
- [0044] a) 아세트산의 존재 하에 톨루엔 중의 3-3-아세트아미도프탈산 무수물 및 (S)-1-(3-에톡시)-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민을 반응이 종결될 때까지 가열하는 단계;
- [0045] b) 혼합물을 냉각시켜 슬러리를 얻는 단계; 및
- [0046] c) 여과하고, 고형물을 건조시켜 형태 I의 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함한다.
- [0047] 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)
- [0048] 또 다른 구체예에서, 아프레밀라스트 무수화물(이후, 형태 II로서 언급됨)의 결정질 형태는 약 7.6, 9.1, 10.0, 11.3, 14.3, 15.5, 16.5, 17.9, 19.7, 20.5, 21.5, 22.8, 23.7, 25.0, 25.8, 26.6, 27.8, 29.2 및  $30.2 \pm 0.2$  도 2-제타( $2\theta$ )에서 피크를 갖는 XRPD 패턴에 의해 특징되었다. 형태 II는 또한 실질적으로 도 3에 보이는 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징되었다. 일부 구체예에서, 아프레밀라스트 무수화물의 결정질 형태(형태 II)는 상기 제공된 목록에서 적어도 5개의 피크, 적어도 7개의 피크, 적어도 9개의 피크, 또는 적어도 11개의 피크, 및 실질적으로 도 3에 제공된 바와 같은 피크 세기를 갖는 것에 의해 특징된다.
- [0049] 형태 II의 TGA 추적이 도 4에서 보여진다. 도 4에 보여지는 바와 같이, 120°C 이하의 온도에서 약 2.2%의 중량 손실이 있다. 중량 손실은 형태 II의 표면 상에 흡수된 물로 인한 것이다. 이는 도 5a 및 5b에 보여지는 동적 증기 흡착(DVS) 플롯에 의해 추가로 지지된다. 도 5a와 관련하면, 형태 II의 물 함량은, 환경의 상대 습도(RH)가 증가함에 따라 증가할 뿐만 아니라 RH가 감소함에 따라 감소한다. 도 5b와 관련하면, RH가 90%인 경우, 물 함량은 4.5% 정도로 높다. 그러나, 물은 진공 하에 40°C에서 제거될 수 있다. 상기에 비추어, 형태 II는 흡습성(hygroscopic)이다.
- [0050] 형태 II는 약 83.3°C의 개시 온도로 흡열 이벤트를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적이 도 4에서 보여진다.
- [0051] 형태 II를 제조하는 방법은
- [0052] a) 아세토니트릴 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 달성하는 단계;
- [0053] b) 균질한 용액을 냉각시켜 슬러리를 얻는 단계; 및
- [0054] c) 여과하고, 고형물을 35-55°C에서 건조시켜 형태 II의 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함한다.
- [0055] 결정질 아프레밀라스트 무수화물(형태 3)
- [0056] 또 다른 구체예에서, 약 10.7, 11.2, 11.5, 12.6, 13.1, 13.5, 13.8, 14.7, 16.2, 17.9, 18.7, 20.3, 20.7, 21.5, 22.0, 22.8, 23.5, 25.1, 25.4, 25.7, 26.6, 27.0, 27.5 및  $28.2 \pm 0.2$  도 2-제타( $2\theta$ )에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절("XRPD") 패턴에 의해 특징되는, 아프레밀라스트 무수화물의 신규한 결정질 형태(이후, 형태 3으로서 언급됨)가 제공된다. 형태 3은 또한 약 11.2, 11.5, 13.1, 13.5, 13.8, 14.7, 16.2, 17.9, 18.7, 20.3, 21.5, 22.0, 22.8, 25.1, 25.4, 25.7, 26.6, 27.0 및  $28.2 \pm 0.2$  도 2-제타( $2\theta$ )에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다. 형태 3은 바람직하게는 실질적으로 도 6에 보이는 바와 같은 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다.
- [0057] 형태 3은 열 중량 분석("TGA")에 의해 측정되는 경우, 120°C 이하의 온도에서 약 0.33%의 중량 손실에 의해 추가로 특징된다. TGA 추적은 도 7에서 보여진다.
- [0058] 형태 3은 140°C - 155°C에 걸친 범위에서 흡열 이벤트를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적은 도 8에 보여진다.
- [0059] 아프레밀라스트의 결정질 형태 3를 제조하는 방법은
- [0060] a) 아세톤 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성하는 단계;
- [0061] b) 균질한 용액을 0-10°C에서 물과 배합하여 혼탁액을 형성시키는 단계; 및
- [0062] c) 혼탁액을 가온시켜 아프레밀라스트의 결정질 형태 3을 얻는 단계를 포함한다.

- [0063] 일부 구체예에서, 아프레밀라스트의 결정질 형태 3를 제조하는 방법은
- [0064] d) 단계 c)의 혼탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- [0065] e) 습윤 케이크를 건조시켜 분리된 아프레밀라스트의 결정질 형태 3을 생성하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0066] 일부 구체예에서, 단계 b)에서 아세톤/물(v/v)의 비는 약 1/4.5 내지 1/12, 약 1/4 내지 1/10 또는 약 1/8 내지 1/10의 범위이다. 일부 구체예에서, 아세톤/물(v/v)의 비는 약 5/42.5이다. 일부 구체예에서, 아세톤/물의 비는 약 1/9이다.
- [0067] 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 -5~15°C 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 0~10°C 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 약 5°C이다.
- [0068] 일부 구체예에서, 가온 온도는 약 20 내지 30°C의 범위이다. 일부 구체예에서, 가온 온도는 약 25°C이다.
- [0069] **결정질 아프레밀라스트 수화물(형태 4)**
- [0070] 또 다른 구체예에서, 약 5.4, 7.4, 8.4, 9.8, 12.0, 14.0, 14.9, 16.3, 16.6, 16.9, 17.6, 18.8, 19.6, 20.9, 21.5, 22.3, 22.8, 23.9, 24.4, 25.2, 25.5, 27.2 및  $28.8 \pm 0.2$  도 2-제타( $2\Theta$ )에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징되는, 아프레밀라스트 수화물의 신규 결정질 형태(이후, 형태 4로서 언급됨)가 제공된다. 또한, 형태 4는 약 5.4, 7.4, 8.4, 9.8, 12.0, 14.0, 14.9, 16.3, 16.6, 16.9, 17.6, 18.8, 19.6, 20.9, 21.5, 22.3, 22.8, 23.9, 24.4, 25.2, 25.5, 27.2 및  $28.8 \pm 0.2$  도 2-제타( $2\Theta$ )에서 피크를 갖는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다. 형태 4는 바람직하게는 실질적으로 도 9에 보이는 것과 같은 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징된다.
- [0071] 형태 4는 열 중량 분석("TGA")에 의해 측정되는 경우, 110°C 이하의 온도에서 약 3.298%의 중량 손실에 의해 추가로 특징된다. TGA 추적이 도 10에 보여진다.
- [0072] 형태 4는 62.16°C 및 104.25°C에서 최대 온도 포인트로 두 개의 흡열 이벤트를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적은 도 11에 보여진다.
- [0073] 형태 4는 흡습성에 의해 추가로 특징된다. 0%와 90% RH 간의 사이클링시 상대 습도(RH)의 함수로서 수분 흡수 및 수분 방출에 대한 동적 증가 흡착(DVS) 분석을 하였다. 10% RH에서 약 3.3%의 중량이 즉시 증가한 것으로 나타났으며, 이는 형태 4가 수화물 물질을 나타낸다. 또한, 습도를 10% RH에서 90% RH로 증가시켰을 때 샘플 중량에서 유의한 변화가 없었으며, 이 결과는 형태 4가 비흡습성임을 보여주었다(도 12 참조).
- [0074] 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 제조하는 방법은
- [0075] a) 아세톤 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 생성시키는 단계;
- [0076] b) 균질한 용액을 0~10°C에서 물과 배합하여 혼탁액을 형성시키는 단계;
- [0077] c) 혼탁액을 여과하여 필터 케이크(filter cake)를 얻는 단계;
- [0078] d) 필터 케이크를 0~30°C에서 MeOH/H<sub>2</sub>O 공동-용액에 첨가하여 제2 혼탁액을 형성시키는 단계;
- [0079] e) 제2 혼탁액을 0~30°C에서 5시간 이상 교반하는 단계; 및
- [0080] f) 제2 혼탁액을 여과하여 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 얻는 단계를 포함한다.
- [0081] 일부 구체예에서, 교반 단계 e)는 0~10°C에서 5시간 이상 수행된다. 일부 구체예에서, 교반 단계 e)는 약 25°C에서 48시간 이상 수행된다.
- [0082] 일부 구체예에서, 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 제조하는 방법에서 단계 f)는
- [0083] f-i) 단계 e)의 제2 혼탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- [0084] f-iii) 습윤 케이크를 건조시켜 분리된 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 얻는 단계를 추가로 포함한다.
- [0085] 일부 구체예에서, 아프레밀라스트의 결정질 형태 4를 제조하는 방법에서 단계 f)는
- [0086] f-ii) 습윤 케이크 메탄올/물로 세척하는 단계를 추가로 포함하고, 단계 f-ii)는 단계 f-iii) 전에 일어난다.
- [0087] 일부 구체예에서, 상기 방법은

- [0088] a-i) 단계 a)의 용액을 여과하여 여액을 생성시키는 단계를 추가로 포함하고, 단계 a-i)는 단계 b) 전에 일어난다.
- [0089] 이후, 단계 b)는 여액을 0-10°C에서 물과 배합하여 혼탁액을 형성시키는 것을 포함한다.
- [0090] 일부 구체예에서, 단계 b)에서 아세톤/물(v/v)의 비는 약 1/3 내지 1/12, 약 1/4 내지 1/10의 범위 또는 약 1/5이다.
- [0091] 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 -5-15°C 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 0-10°C 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 약 5°C이다.
- [0092] 일부 구체예에서, 단계 b)의 혼탁액은 가온되고, 밤새(예를 들어, 7-24 시간) 교반된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 혼탁액은 약 20 내지 30°C의 온도로 가온되고, 7-18 시간 동안 교반된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 혼탁액은 약 25°C의 온도로 가온되고, 약 10-16 시간 동안 교반된다.
- [0093] **아프레밀라스트의 비정질 형태**
- [0094] 아프레밀라스트의 비정질 형태는 예리한 회절 피크 없는 XRPD 패턴에 의해 특징된다. 아프레밀라스트의 비정질 형태는 또한 실질적으로 도 13에 보이는 XRPD 패턴에 의해 특징된다.
- [0095] 아프레밀라스트의 비정질 형태는 열 중량 분석("TGA")에 의해 측정되는 경우, 120°C 이하의 온도에서 약 1.1%의 중량 손실에 의해 추가로 특징된다. TGA 추적은 도 14에서 보여진다.
- [0096] 아프레밀라스트의 비정질 형태는 77.5°C의 개시 온도로 흡열 이벤트를 포함하는 DSC 플롯에 의해 추가로 특징된다. DSC 추적은 도 14에 보여진다.
- [0097] 아프레밀라스트의 비정질 형태는 흡습성에 의해 추가로 특징된다. 0%와 90% RH 간의 사이클링 시 상대 습도(RH)의 함수로서 수분 흡수 및 수분 방출에 대한 동적 증기 흡착(DVS) 분석을 하였다. 최대 흡수는 도 15의 대표적인 비정질 DVS 등온선에서 입증되는 바와 같이 샘플의 총 질량의 약 2.5%였다. 특정 구체예에서, 비정질 아프레밀라스트는 흡습성이다.
- [0098] 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법은
- [0099] a) 용매 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 달성하는 단계;
- [0100] b) 균질한 용액을 앤티솔벤트(antisolvent)와 배합하여 혼탁액을 형성시키는 단계;
- [0101] c) 혼탁액을 여과하여 습윤 케이크를 형성시키는 단계; 및
- [0102] d) 습윤 케이크를 20 내지 60°C에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함한다.
- [0103] 일부 구체예에서, 단계 a)에서 용매는 아세톤, DMSO, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 구체예에서, 아프레밀라스트 대 아세톤 또는 DMSO(g/mL)의 비는 약 1/3 내지 1/14, 약 1/4 내지 1/14의 범위이거나, 더욱 바람직하게는 약 1/5이다.
- [0104] 일부 구체예에서, 앤티솔벤트는 물이다.
- [0105] 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 0-25°C 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 0-10°C 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 b)의 온도는 약 5°C이다.
- [0106] 일부 구체예에서, 단계 c)의 온도는 0-25°C 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 c)의 온도는 0-10°C 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 c)의 온도는 20-25°C 범위의 온도에서 수행된다. 일부 구체예에서, 단계 c)의 온도는 약 5°C이다.
- [0107] 일부 구체예에서, 아세톤/물 또는 DMSO/물(v/v)의 비는 약 1/7 내지 1/14, 약 1/8 내지 1/12의 범위일 수 있거나, 더욱 바람직하게는 약 1/9이다. 일부 구체예에서, 아세톤/물 또는 DMSO/물(v/v)의 비는 약 2/23이다.
- [0108] 또 다른 구체예에서,
- [0109] a) 아세토니트릴 중의 아프레밀라스트를 가열하여 균질한 용액을 달성하는 단계;
- [0110] b) 혼합물을 냉각시켜 슬러리를 얻는 단계; 및
- [0111] c) 슬러리를 여과하고, 생성된 고형물을 60-100°C에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 제공하는 단계를 포함

하는, 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 방법이 제공된다.

[0112] 아프레밀라스트의 비정질 형태를 제조하는 대안의 방법은

[0113] a) 아프레밀라스트를 디메틸 셀록사이드 중에 용해시켜 균질한 용액을 달성하는 단계; 및

[0114] b) 단계 a)로부터의 용액을 물에 첨가하여 비정질 아프레밀라스트를 얻는 단계를 포함한다.

#### 실시예

[0116] 하기 실시예는 추가로 예시하기 위해 제공되나, 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

#### 실험 방법론

[0118] X-선 분말 회절 패턴을, Cu K $\alpha$  1 방사선(40 kV, 40 mA),  $\Theta$ -2 $\Theta$  각도계(goniometer) 및 10 mm 슬릿의 발산, Ge 모노크로메이터(monochromator) 및 LynxEye 검출기를 사용하는 Bruker AXS D8 Advance 회절계로 수집하였다. 대표적인 XRPD 패턴을 주위 조건 하에서 수집하였다.

[0119] 스캐닝 파라미터(scanning parameter)의 세부 사항은 다음과 같다:

[0120] 각도 범위: 5-40°

[0121] 단계 사이즈: 0.02°

[0122] 스캔 속도: 0.6 sec/단계

#### 열 중량 분석:

[0124] TGA 데이터를 TA Instrument Q500TGA에서 수집하였다. 각 샘플을 미리 중량을 챈 백금 도가니에 로딩/loading)하고, 저울과 노(furnace)를 분석 전에, 유량을 각각 40±5 및 60±5 mL/분으로 설정하여 질소로 페징하였다. 가열 공정은 주변 온도에서 시작하여 10°C/min의 상승율로 300°C에서 중단하도록 프로그래밍하였다.

#### 시차 주사 열량측정법

[0126] DSC 데이터를 TA Instrument MDSC Q200에서 수집하였다. 각 샘플을 뚜껑에 핀-홀이 달린 밀폐 팬에 로딩하고, 일정한 질소 흐름(60 mL/min) 하에서 분석을 수행하였다. 가열 공정은 30°C에서 시작하여 10°C/min의 상승율로 290°C에서 중단하도록 프로그래밍하였다.

#### 동적 중기 흡착(DVS)

[0128] 샘플을 DVS 샘플 팬에 넣고, 25°C(0% RH)에서 건식 질소의 스트림 하에서 건조시켰다. 수분을 10% RH 증분으로 90% RH까지 시스템에 점차적으로 도입시켰으며, 이후, 습도를 탈착 단계와 유사한 추세로 감소시켰다. 흡착 및 탈착 데이터를, 단계당 5분 동안  $dm/dt$  0.004%/min으로 평형이 설정되게 하여 수집하였다. 각 단계의 최소 및 최대 시간을 10분 및 360분으로 설정하였다. 두번의 흡착/탈착 사이클을 수행하였다.

#### 실시예 1

##### 아프레밀라스트의 형태 I의 제조

[0131] (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 N-Ac-L-Leu 1(37.4 g, 83.8 mmol, > 99.9% ee) 및 DCM(374 mL)을 함유하는 혼합물을 NaOH<sub>(aq)</sub>(17%, 37 mL)로 중화시켰다. 분리된 유기 부분을 톨루엔(747 mL)을 사용하여 용매 체이스(solvent chase) 처리하였다. HOAc(112 mL) 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 2(18 g, 87.7 mmol, 1.05 당량)를 첨가한 후, 혼합물을 3시간 동안 90°C에서 가열하여 반응을 종결시켰다. 아프레밀라스트 고형물이 20-30°C로 냉각되면서 침전하였다. 혼합물을 0-10°C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물을 99.94% 순도 및 > 99.9% ee와 함께 91% 수율로 얻었다.

#### 실시예 2

##### 아프레밀라스트의 형태 I의 제조

[0134] 톨루엔(147 mL) 중의 (S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 N-Ac-L-Leu 1(4.9 g, 11.0 mmol, > 99.9% ee), 3-아세트아미도프탈산 무수물 2(2.36 g, 11.5 mmol, 1.05 당량), HOAc(20 mL)을 함유하는 혼합물을 3시간 동안 90°C에서 가열하여 반응을 종결시켰다. 아프레밀라스트 고형물이 20-30°C로 냉각되면서 침전하였다. 혼합물을 0-10°C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 3.3%의 N-아세틸-L-류신을

함유하는, 아프레밀라스트 헤미톨루엔 용매화물을 99.97% 순도 및 > 99.9% ee와 함께 86% 수율로 얻었다.

[0135] **실시예 3**

[0136] **아프레밀라스트의 형태 II의 제조**

아프레밀라스트(5.04 g) 및 아세토니트릴(10 mL)을 함유하는 혼합물을 40°C에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 여액을 25°C로 냉각시켰다. 2시간 동안 교반시킨 후, 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 2시간 동안 질소로 페징하여 형태 E의 아프레밀라스트(4.37 g)를 생성하였다. 형태 E의 아프레밀라스트를 111시간 동안 오븐에서 150 torr 하에 40°C에서 가열하여 형태 II의 아프레밀라스트를 제공하였다. 대조적으로, 형태 E의 아프레밀라스트를 17시간 동안 오븐에서 150 torr 하에 100°C에서 가열하여 비정질 아프레밀라스트를 제공하였다.

[0138] **실시예 4**

[0139] **아프레밀라스트의 형태 3의 제조**

아프레밀라스트(5 g) 및 아세톤(60 mL)을 24°C에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하여 여액을 형성시키고, 여액을 0-10°C에서 물(250 mL)에 첨가하였다. 형성되는 용액이 혼탁액을 형성하였다. 혼탁액을 자기 교반과 함께 25°C로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼탁액을 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 1시간 동안 질소 하에 25°C에서 건조시켜 아프레밀라스트 형태 3을 제공하였다.

[0141] **실시예 5**

[0142] **아프레밀라스트의 형태 3의 제조**

아프레밀라스트(20 g) 및 아세톤(80 mL)을 55°C에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 약 20 mL 아세톤 린스(rinse)로 세척하여 여액을 형성시켰다. 여액을 0-10°C에서 물(850 mL)에 첨가하였다. 형성되는 용액이 혼탁액을 형성하였다. 혼탁액의 일부를 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 혼탁액의 나머지 부분을 습윤 케이크에 첨가하고, 약 23°C로 가온시키고, 1시간 동안 에이징시켜 또 다른 혼탁액을 형성시켰다. 형성된 혼탁액을 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 질소 하에 25°C에서 건조시켜 아프레밀라스트 형태 3을 제공하였다.

[0144] **실시예 6**

[0145] **아프레밀라스트의 형태 3의 제조**

아프레밀라스트(20 g) 및 아세톤(80 mL)을 55°C에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 약 20 mL 아세톤 린스로 세척하여 여액을 형성시켰다. 여액을 0-10°C에서 물(850 mL)에 첨가하였다. 형성되는 용액이 혼탁액을 형성하였다. 혼탁액을 자기 교반과 함께 25°C로 가온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 혼탁액을 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 질소 하에 25°C에서 건조시켜 아프레밀라스트 형태 3을 제공하였다.

[0147] **실시예 7**

[0148] **아프레밀라스트의 형태 4의 제조**

5 g의 아프레밀라스트 헤미톨루엔 및 20 mL의 아세톤을 적합한 반응기에 첨가하였다. 형성된 혼합물을 용해시키기 위해 약 55°C에서 교반하고, 이어서 여과하고, 아세톤(5 mL, 1 vol, 0-10°C)으로 헹구었다. 온도를 약 0-10°C로 유지하면서 300 rpm으로 0.5시간 동안 여액을 정제된 공정수(PPW, 225 mL, 45 vol)에 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 0-10°C에서 300 rpm으로 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이후, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올/물 공동-용액(25 mL, v/v = 1/9, 5 vol)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 1시간 동안 흡입 건조시킨 후, 8시간 동안 약 60°C에서 진공 건조시켜 4.03 g의 아프레밀라스트의 형태 4를 제공하였다.

[0150] **실시예 8**

[0151] **아프레밀라스트의 비정질 형태의 제조**

형태 B의 아프레밀라스트(5 g) 및 아세토니트릴(10 mL)을 함유하는 혼합물을 50°C에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 여액을 25°C로 냉각시켰다. 2시간 동안 교반시킨 후, 슬러리를 여과하고, 필터

케이크를 2시간 동안 질소로 페징하여 형태 E의 아프레밀라스트(4.28 g)를 생성하였다. 형태 E의 아프레밀라스트를 65시간 동안 오븐에서 150 torr 하에 60°C에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 제공하였다.

[0153] 실시예 9

[0154] 아프레밀라스트의 비정질 형태의 제조

[0155] 아프레밀라스트(7.52 g) 및 디메틸 셀록사이드(45 mL)를 혼합하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 376 mL의 물에 첨가하고, 약 0.5시간 동안 교반하였다. 형성된 혼탁액을 여과하고, 고형물을 약 600 mL의 물로 세척하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 건조시켜 비정질 아프레밀라스트(6.81 g)를 얻었다.

[0156] 실시예 10

[0157] 아프레밀라스트의 비정질 형태의 제조

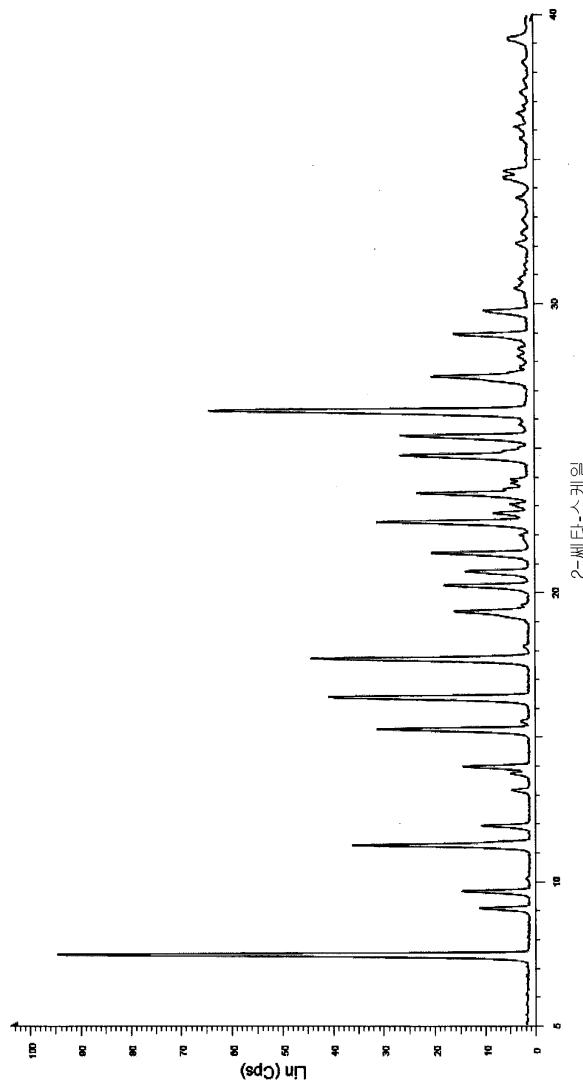
[0158] 아프레밀라스트(8.4 g) 및 아세톤(40 mL)을 55°C에서 가열하여 균질한 용액을 달성하였다. 용액을 여과하고, 약 10 mL 아세톤 린스로 세척하여 여액을 형성하였다. 여액을 0-10°C에서 물(450 mL)에 첨가하고, 0-10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 형성되는 용액이 혼탁액을 형성하였다. 혼탁액을 여과하여 습윤 케이크를 얻었다. 습윤 케이크를 22시간 동안 오븐에서 질소 하에 40°C에서 건조시킨 후, 19시간 동안 오븐에서 질소 하에 60°C에서 건조시켜 비정질 아프레밀라스트를 제공하였다.

[0159] 전술한 발명은 이해의 명료성을 위해 예시 및 예로서 어느 정도 상세히 기술되었지만, 당업자는 첨부되는 청구 범위의 범위 내에서 특정 변경 및 수정이 실시 될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참고 문헌은 각각의 참고 문헌이 개별적으로 참고 문헌으로 포함되는 것과 동일한 정도로 그 전체가 참고 문헌으로 인용된다. 본 출원과 본원에 제공된 참고 문헌 간에 분쟁이 있을 경우, 본 출원이 우선할 것이다.

도면

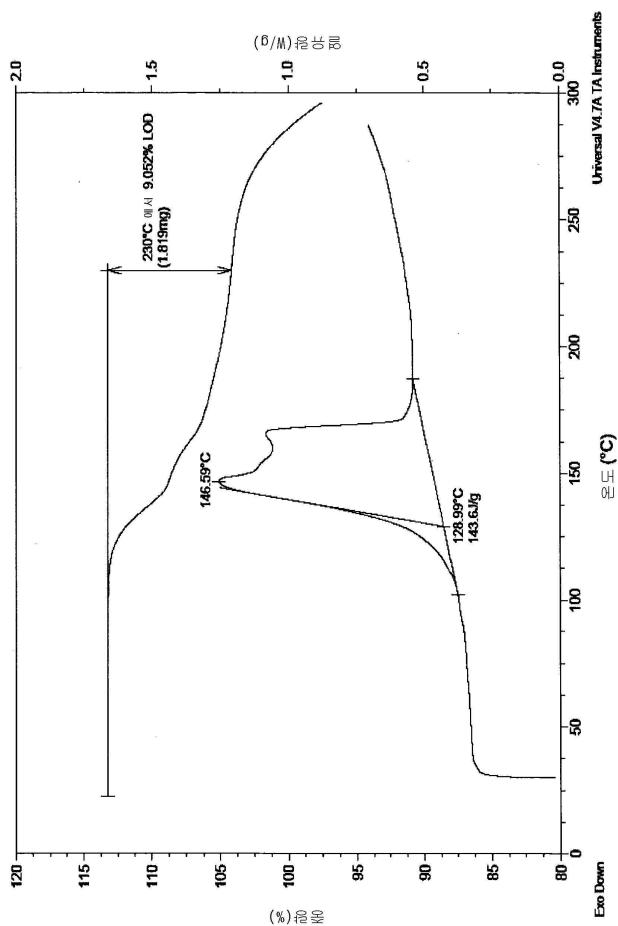
도면1

아프레밀리스트의 결정형 형태 I에 대한 X-선 분말 회절 패턴

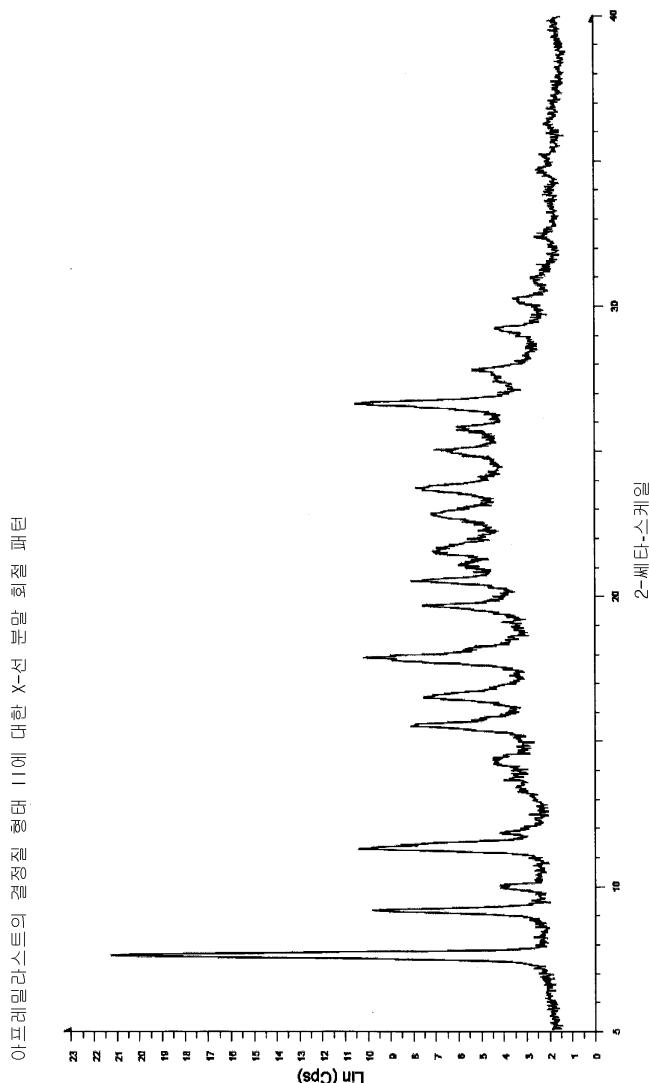


## 도면2

아프레밀리스트의 결정질 형태 1에 대한 TGA 및 DSC 측정 결과의 오버레이

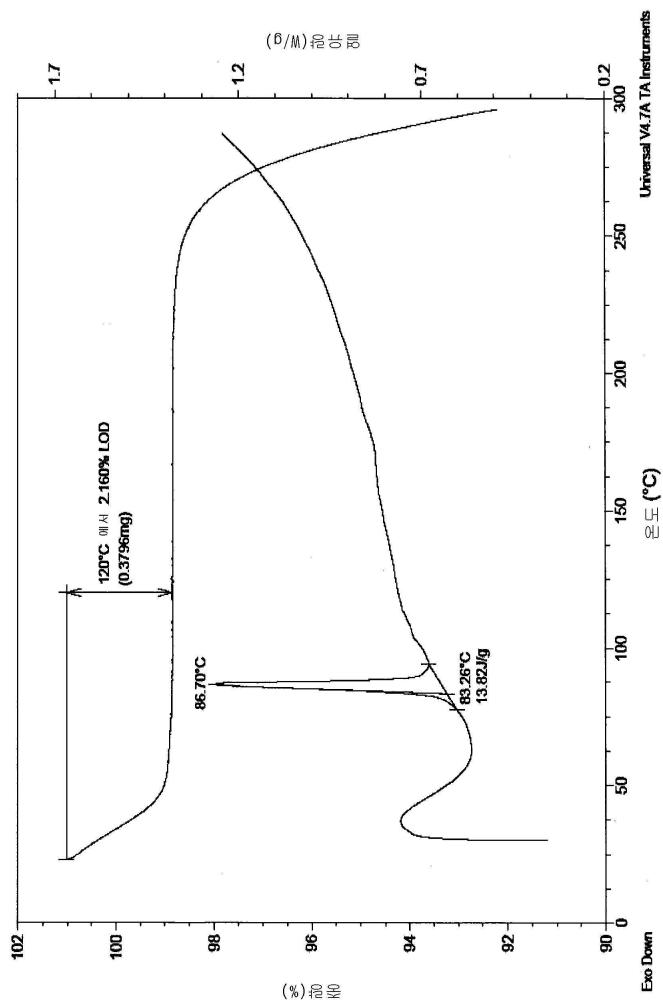


### 도면3

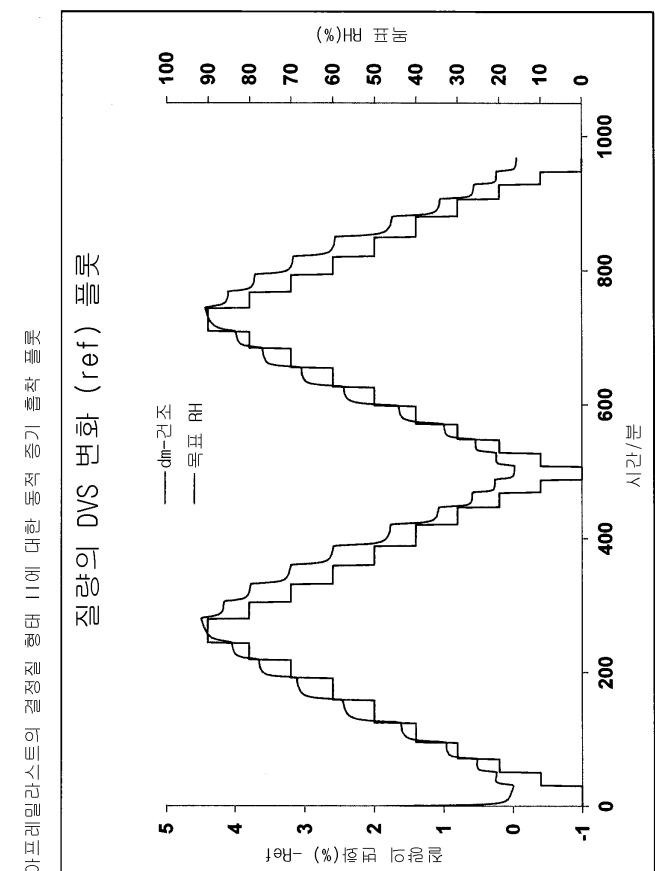


## 도면4

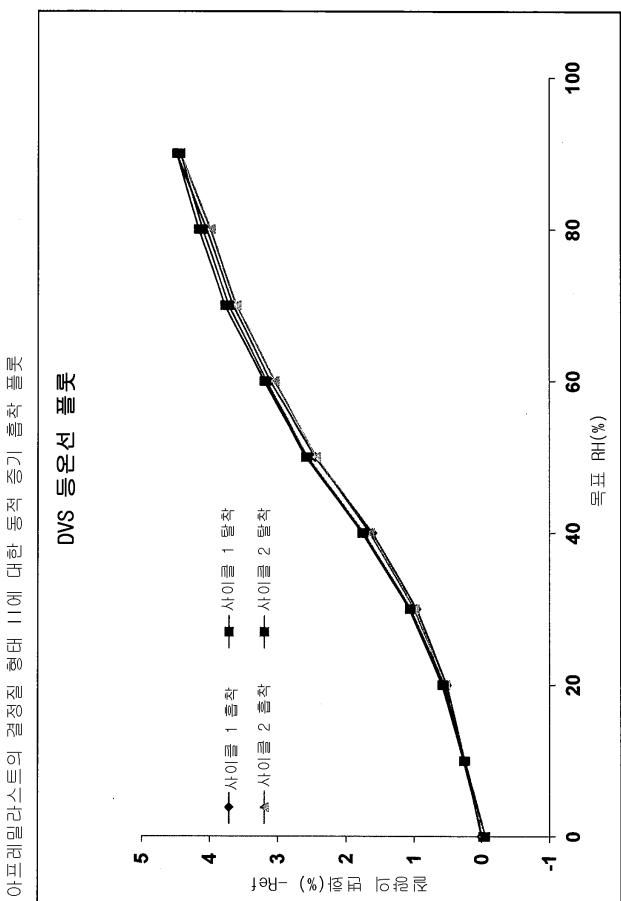
아프레일리아스토의 결정질 형태 II에 대한 TGA 및 DSC 씨모그램의 오버레이



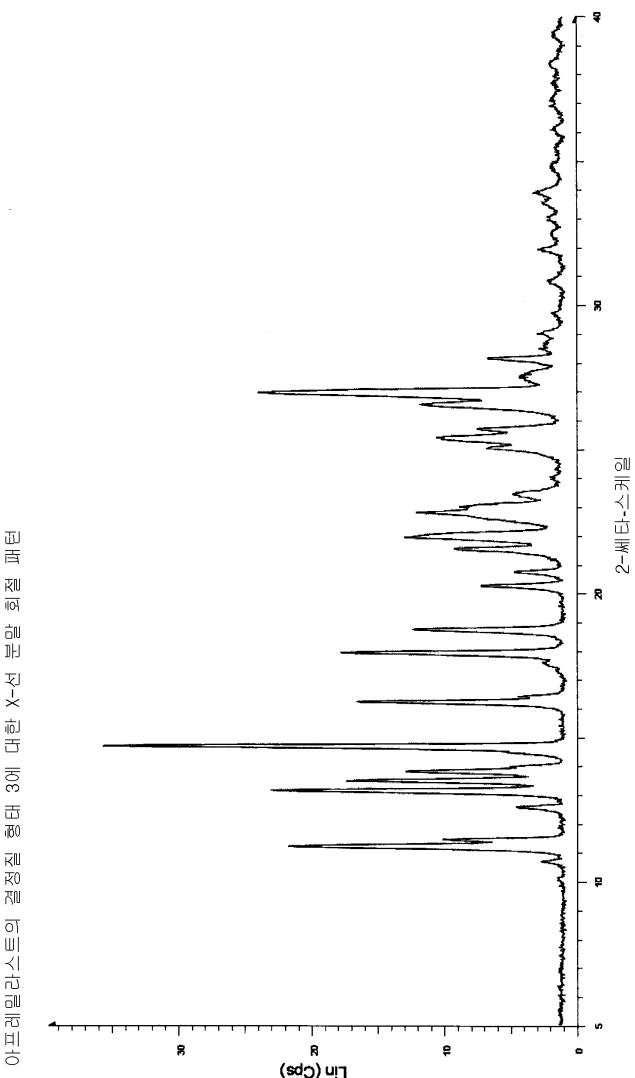
도면5a



## 도면5b

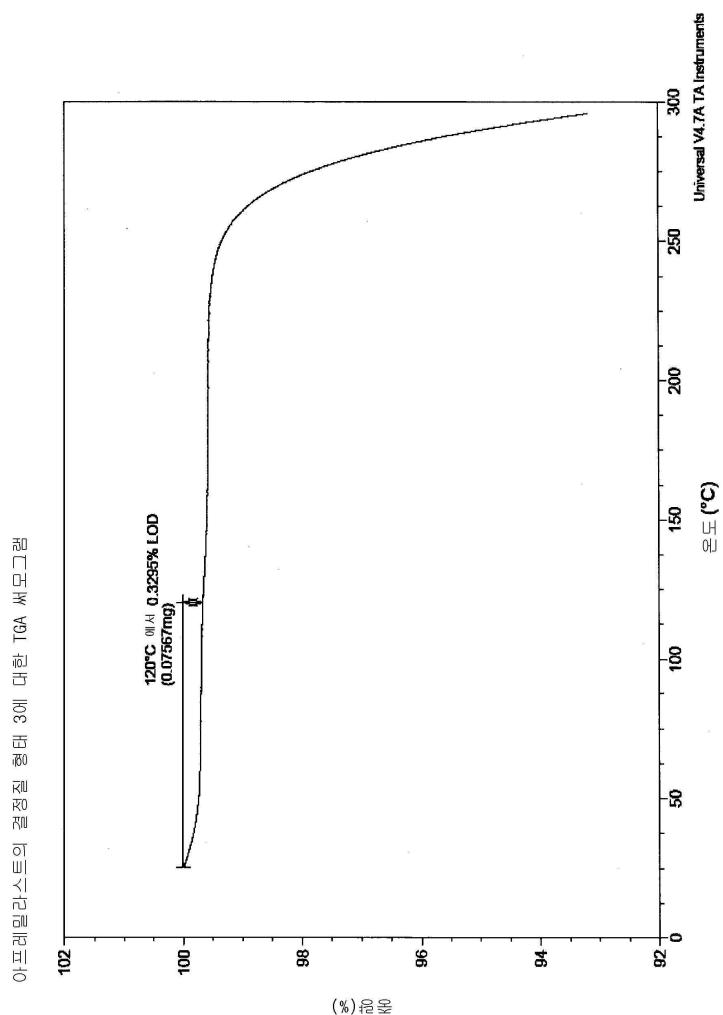


## 도면6



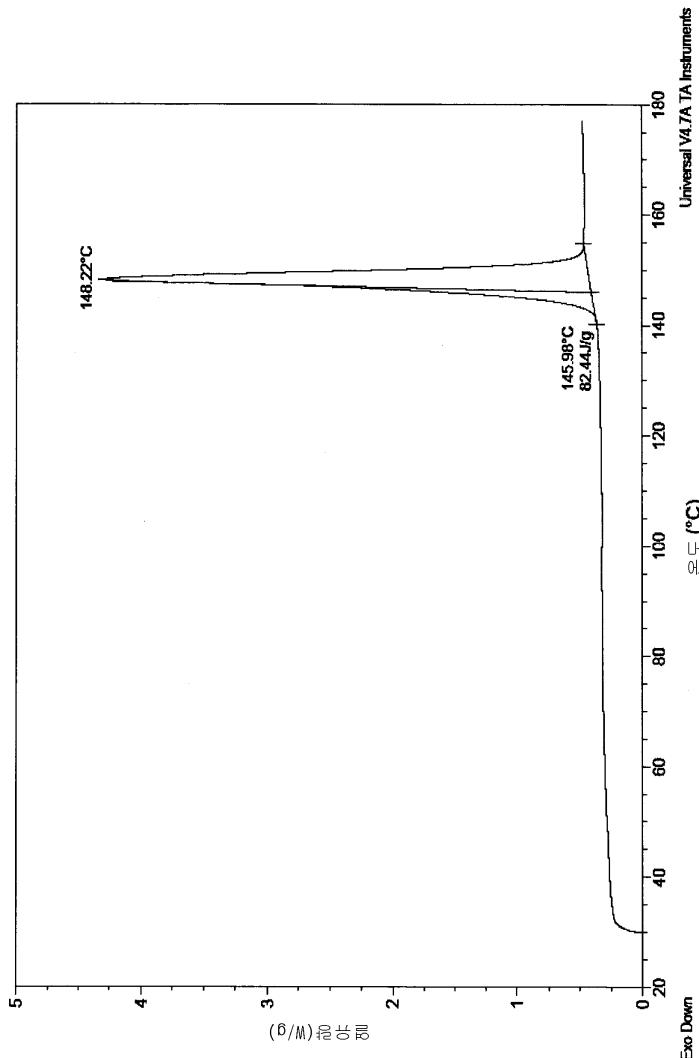
아프레밀라스트의 결정질 형태 3에 대한 X-선 분말 회절 패턴

## 도면7



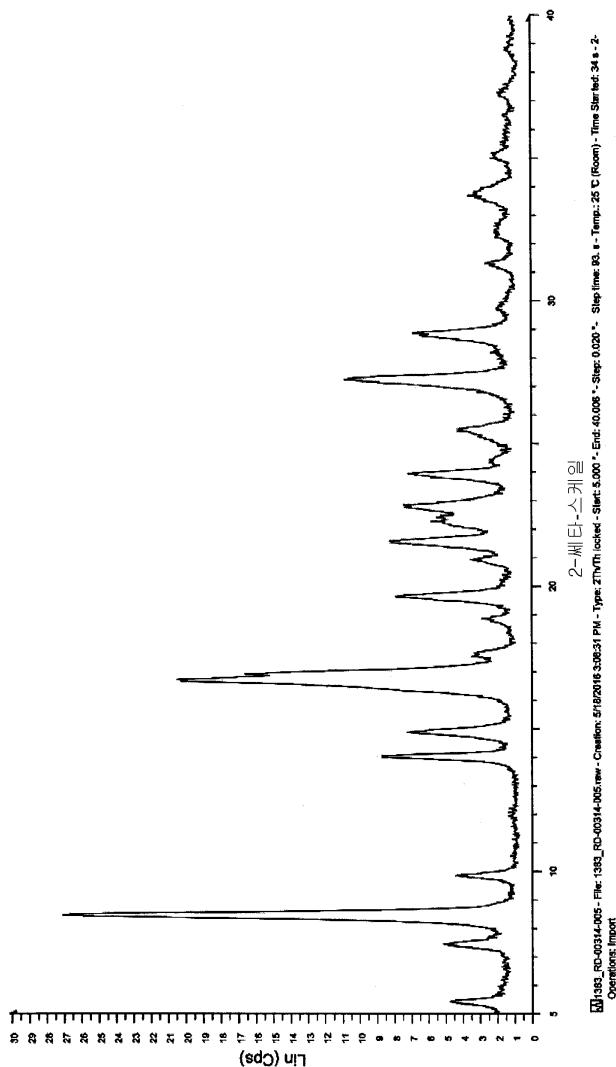
## 도면8

아프레밀라스토의 결정질 형태 3에 대한 DSC 써모그램



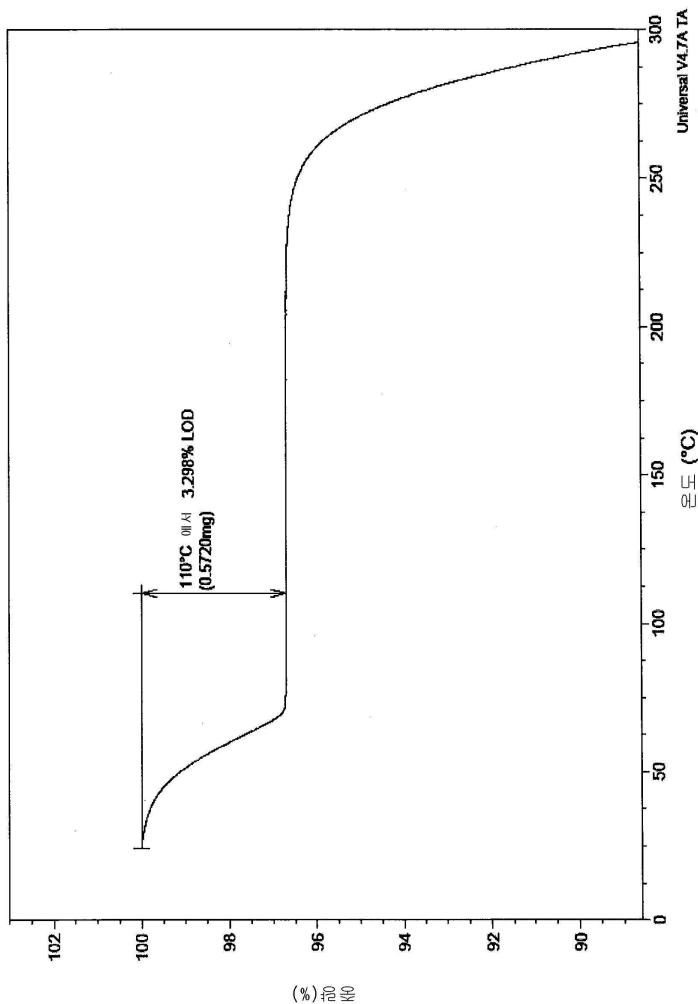
## 도면9

X-선 분말 회절계에 의해 특징되는 아프레밀리스트의 형태 4에 대한 X-선 분말 회절 패턴



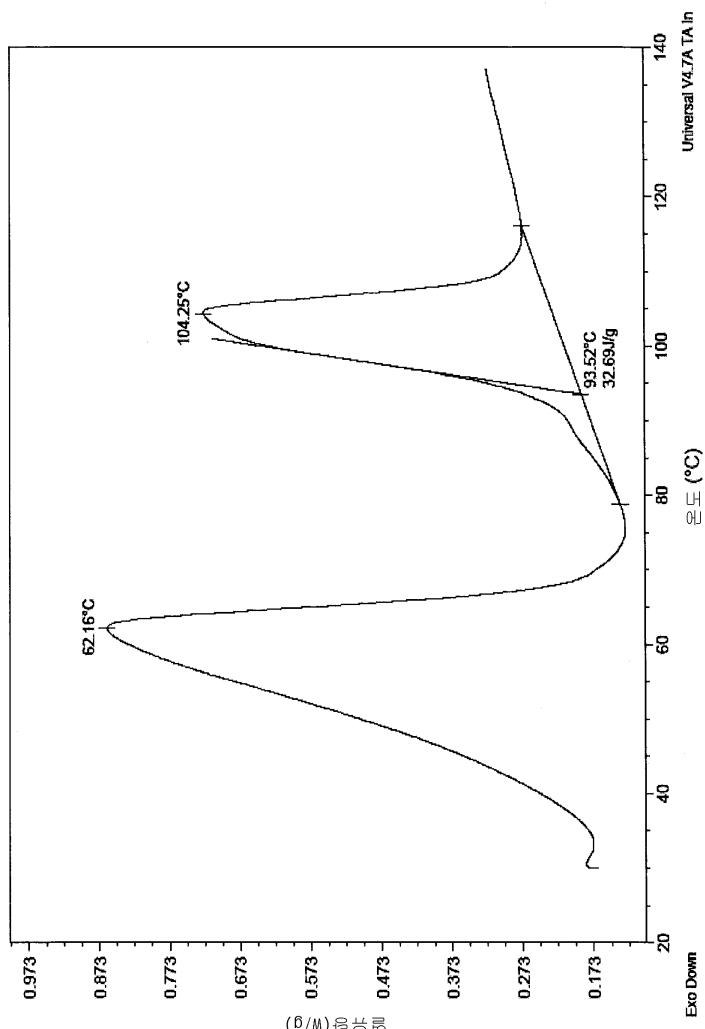
도면10

아프레밀라스트의 결정질 형태 40이 대한 TGA 케모그램



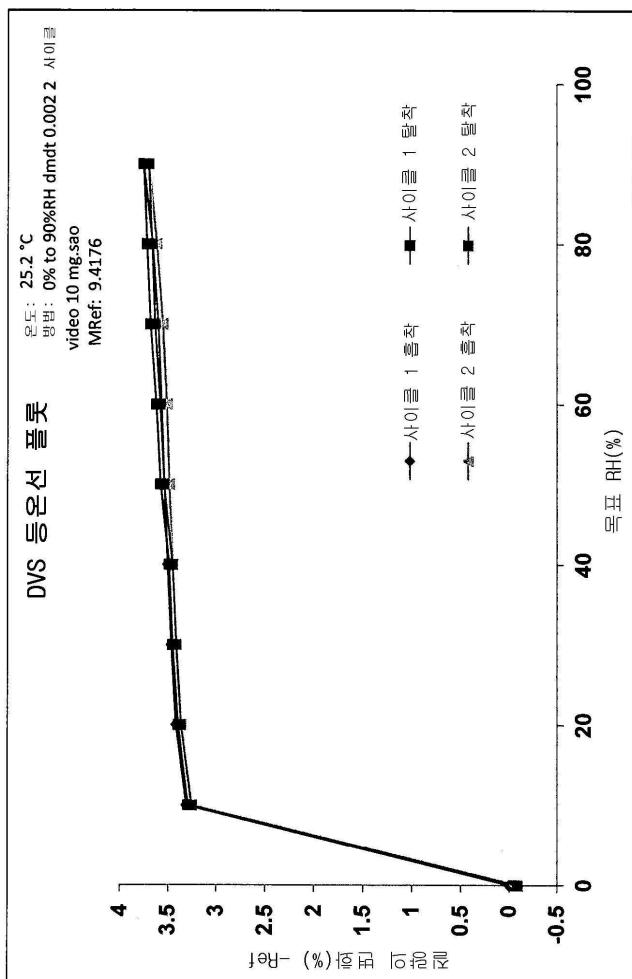
## 도면11

아프레밀라스트의 결정질 형태 4에 대한 DSC 측모그램



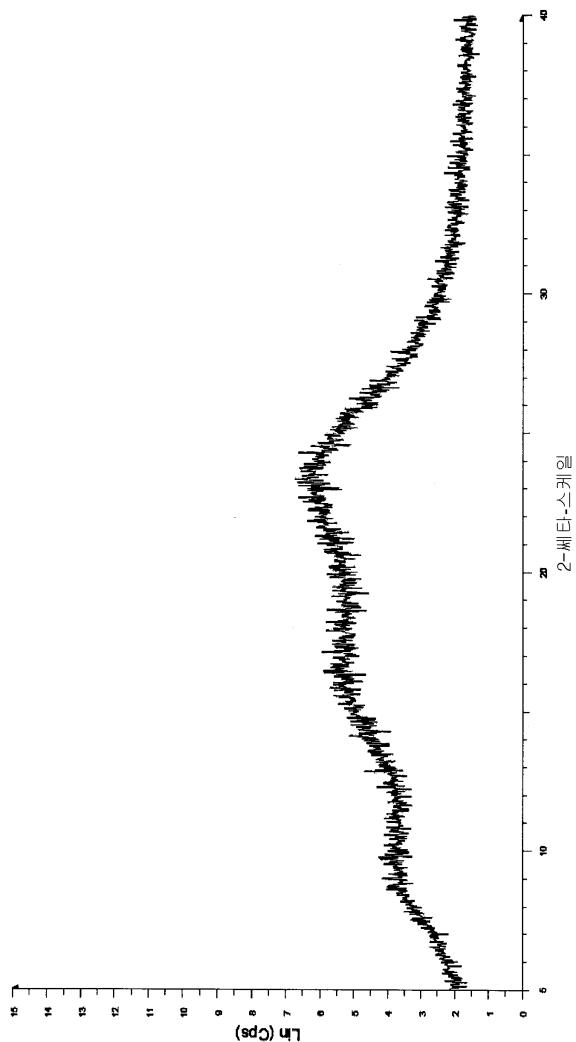
도면12

아프레밀리스트 수화물의 수화물의 결정질 형태 4에 대한 DVS 등온선



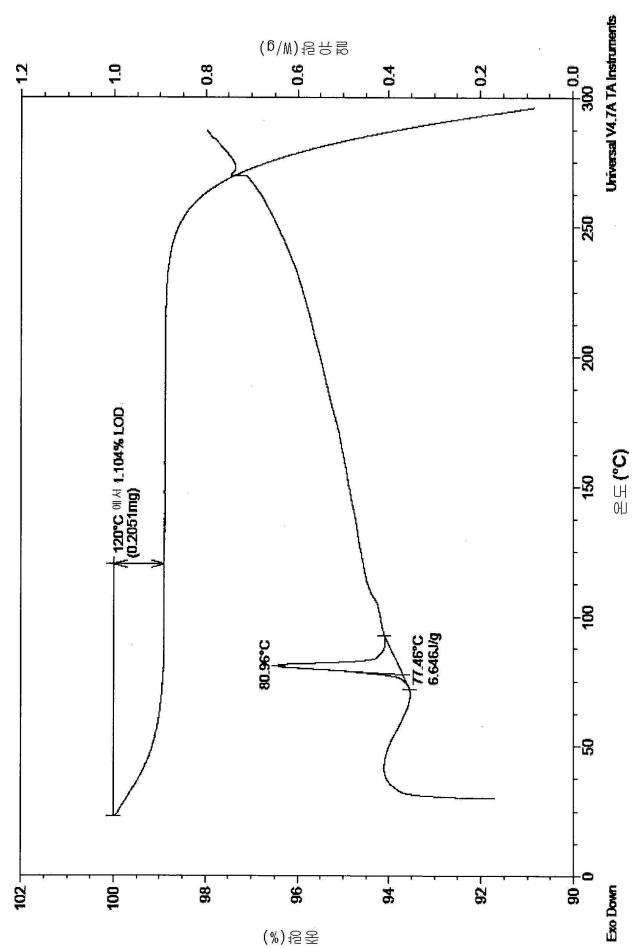
도면13

X-선 분말 회절계에 의해 특징되는 비정질 아포레밀스트에 대한 X-선 분말 회절 패턴



## 도면14

비정질 아프라밀라스트에 대한 TGA 및 DSC 써모그램의 오버레이



## 도면15

비정질 아프레밀라스트에 대한 DVS 등온선

